

BB

s DE2315989/pn  
L1 1 DE2315989/PN

=> dis l1 ibib abs

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2007 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1974:14843 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 80:14843  
TITLE: Substituted indoles and benzimidazoles  
INVENTOR(S): Smythies, John R.  
PATENT ASSIGNEE(S): Nelson Research and Development Co.  
SOURCE: Ger. Offen., 41 pp.  
CODEN: GWXXBX  
DOCUMENT TYPE: Patent  
LANGUAGE: German  
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 2315989	A1	19731004	DE 1973-2315989	19730330 <--
PRIORITY APPLN. INFO.:			US 1972-15152	A 19720330

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB 2-Benzyl-5-hydroxytryptamine (I) was prepared in 6 steps from 5-benzyloxyindole (II, R = H, R1 = CH2Ph). Thus, II (R = H, R1 = CH2Ph) was treated with (COCl)2 to give II (R = COCOCl), which was treated with (PhCH2)2NH to give II [R = COCON(CH2Ph)2], reduced to II [R = CH2CH2N(CH2Ph)2] and hydrolyzed to II (R = CH2CH2NH2, R1 = H). The Schiff base of II (R = CH2CH2NH2, R1 = H) with PhCHO cyclized to III, which gave I on reduction with Pd/C. I inhibits brain demyelination, and is used in the treatment of cancer and central nervous system disorders. It is also a mild sedative, and affects serotonin metabolism in the brain.



Deutsche Kl.: 12 p, 2  
12 p, 9

# Offenlegungsschrift 2 315 989

Aktenzeichen: P 23 15 989,9

Anmeldetag: 30. März 1973

Offenlegungstag: 4. Oktober 1973

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: 30. März 1972

Land: V. St. v. Amerika

Aktenzeichen: 15152-72

Bezeichnung: Substituierte Indole und Benzimidazole und Verfahren zu deren Herstellung

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Ruschke, H., Dr.-Ing.; Agular, H., Dipl.-Ing.;  
Ruschke, H. E., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 1000 Berlin u.  
8000 München

Als Erfinder benannt: Smythies, John Raymond, Edinburgh (Großbritannien)

Patentanwälte  
Dr.-Ing. HANS RUSCHKE  
Dipl.-Ing. HEINZ AGULAR  
8 München 80, Plenzauerstr. 2

Unser Zeichen N 698

München, den 30. März 1973

2315989

NELSON RESEARCH & DEVELOPMENT COMPANY, Irvine, California

V. St. A.

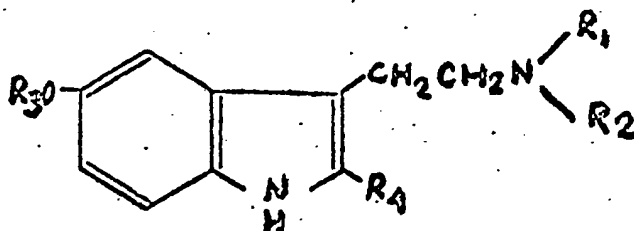
---

"Substituierte Indole und Benzimidazole und Verfahren zu  
deren Herstellung"

---

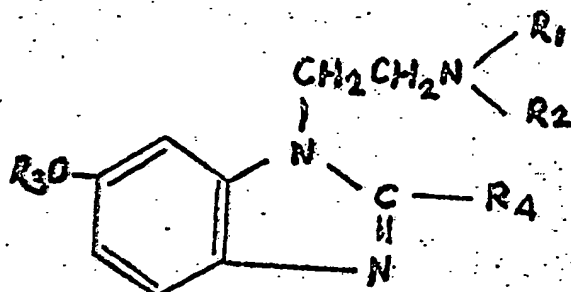
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf substituierte Indole und substituierte Benzimidazole. Genauer gesagt bezieht sich die vorliegende Erfindung auf substituierte Indole und Benzimidazole, die als Therapeutika brauchbar sind.

Die vorliegende Erfindung schließt Verbindungen ein, die eine der folgenden Strukturformeln besitzen



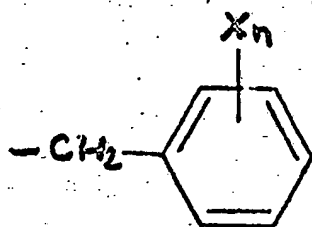
Formel A

309840/1201



Formel B

in welchen jedes der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  ein H ist, oder eine niedrigere Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und vorzugsweise eine Alkylgruppe, die nicht mehr als 5 Kohlenstoffatome enthält, besonders Methyl-, Äthyl- oder die Propylgruppe; und in denen  $R_4$  ein H ist, oder eine unsubstituierte oder substituierte Benzylgruppe der Formel



in der n für die Zahlen 0-5 steht, und in der X ein H ist, eine niedrigere Alkyl- oder eine niedrigere Alkoxygruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoff hat oder ein Halogen; wobei alle X gleich oder unterschiedlich sein können. Wenn irgendeines der X eine niedrigere Alkyl- oder eine niedrigere Alk-

oxygruppe ist, enthält diese Gruppe vorteilhafterweise nicht mehr als 6 Kohlenstoffatome, und vorzugsweise nicht mehr als 2 Kohlenstoffatome, dies sind  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OCH}_3$  oder  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ . Wenn irgendeines der X Halogen bezeichnet, so ist das Halogen vorzugsweise  $-\text{F}$  oder  $-\text{Cl}$ . Wenn  $\text{R}_4$  nicht H ist, dann ist jedes X vorzugsweise H, und  $\text{R}_4$  selbst ist, wenn es nicht H ist, vorzugsweise die Benzylgruppe  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

Die in Formel B dargestellte Verbindung, ein substituier-tes Benzimidazol, hat die Gruppe  $\text{R}_3\text{O}-$  in der 6-Stellung. Das ist jedoch so aufzufassen, daß die Verbindungen, in denen die Gruppe  $\text{R}_3\text{O}-$  in der 5-Stellung ist, ebenfalls mit in die Erfindung eingeschlossen sind.

Weiterhin wird sinngemäß ergänzt, daß die Verbindungen der Formel A und B die Form von pharmazeutisch verwertbaren (Säure) Additionssalzen haben können. Die Zusammensetzung kann weiterhin ein pharmazeutisch verwertbares Verdünnungsmittel enthalten, z.B. Sucrose.

Die vorgenannten Verbindungen, besonders solche, in denen  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  Teile jener Gruppe sind, die aus Wasserstoff und  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  Alkylgruppen besteht, können dahingehend wirken,

daß sie die Wechselwirkung von basischen Gehirnprotein (basic brain protein) - von Myelin - und allen erwägbar-  
ren Immunreaktionen auf dieses Protein, die unter demyeli-  
lierenden Bedingungen, wie der Multiplen Sklerose, statt-  
findet, hemmt oder verhütet. Die Verbindungen können  
ebenso bei der Behandlung von Krebs nützlich sein, da die  
Lymphozyten von Patienten mit Krebs gewöhnlich mit ba-  
sischem Gehirnprotein immunologisch reagieren und diese  
Reaktion von Serotonin verhindert wird.

Darüberhinaus wurde gezeigt, daß diese Verbindungen Inhi-  
bitoren der Wiederaufnahme von Serotonin in das Gehirn  
sind, und dabei die Neurotransmission über Synapsen hin-  
weg steigern, in denen Serotonin die ursprüngliche Trans-  
mittersubstanz ist. Weiterhin wurde bewiesen, daß diese  
Verbindungen den Schlaf mit REM (rapid eye movement)  
bei Katzen um ein Vielfaches steigern, und deshalb nütz-  
liche Eigenschaften als Schlaf herbeiführende Mittel ha-  
ben können.

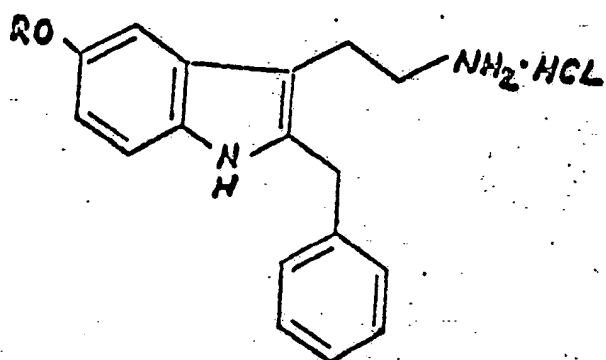
Die Erfindung umfaßt auch ein Verfahren zur Behandlung  
eines Menschen oder eines Tieres mit einer Zusammen-  
setzung, die zumindest eine der Verbindungen der Formeln  
A und B als solche oder in der Form ihrer pharmazeutisch

annehmbaren (Säure) Additionssalze enthält, zum Beispiel das Hydrochlorid. Die Zusammensetzung kann in den Körper auf irgendeine der Weisen eingeführt werden, die herkömmlicherweise dazu benützt werden, eine Droge in den Körper einzuführen. So kann die Zusammensetzung zum Beispiel oral, lokal oder parenteral verabfolgt werden.

Die Verbindungen der Formel A können als substituierte Tryptamine bezeichnet werden und sie können leicht dargestellt werden, zum Beispiel durch Reduktion eines 5-hydroxy- oder eines 5-alkoxy-, 3-indolyl-glyoxylamids mit Lithium-aluminiumhydrid und durch Hydrierung eines substituierten 1,2,3,4,-tetrahydro <sup>9</sup>-carbolin Systems. Ein Beispiel einer typischen Synthese der 2-benzyl-5-hydroxy- und 2-benzyl-5-methoxy-tryptamin hydrochloride wird unten zu Illustrationszwecken gezeigt.

#### Beispiel I

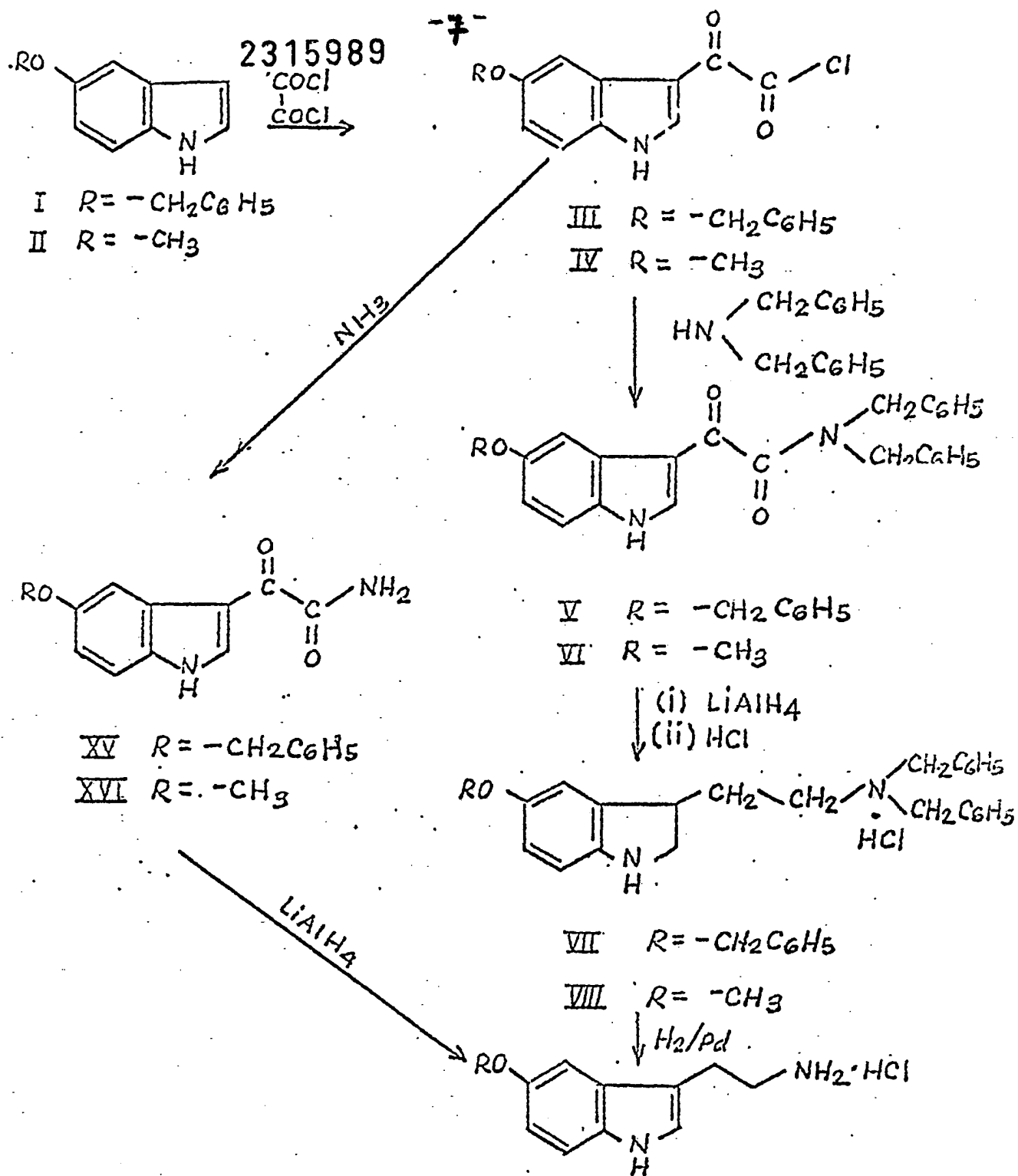
Synthese der 2-benzyl-5-hydroxy- und 2-benzyl-5-methoxy tryptaminhydrochloride (XIII und XIV).



~~XIII~~ R = H

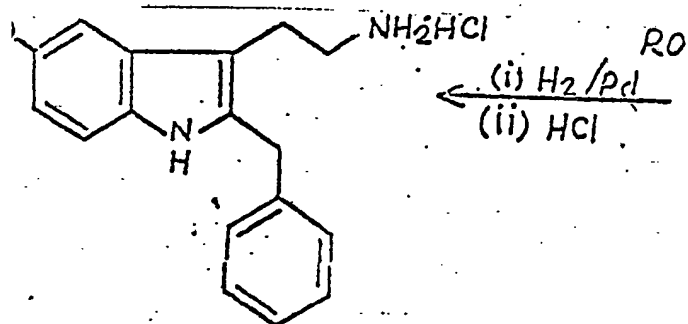
~~XIV~~ R = -CH<sub>3</sub>



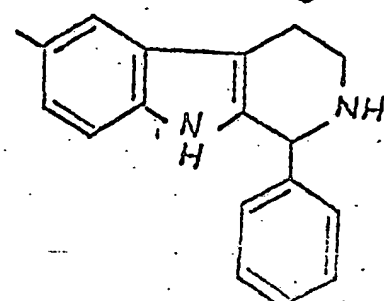


XIII.  $R = H$   
 XIV.  $R = -CH_3$

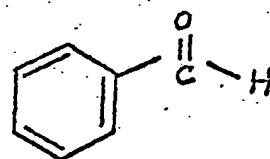
X.  $R = -CH_3$   
 XVII.  $R = -CH_2C_6H_5$



$\xleftarrow[\text{(ii) HCl}]{\text{(i) H}_2/\text{Pd}}$  RO



XI.  $R = H$   
 XII.  $R = -CH_3$   
 XVIII.  $R = -CH_2C_6H_5$



5-benzyloxy- und 5-methoxy-3-indol-glyoxylyl chlorid  
(III und IV).

5-benzyloxyindol (I) in absolutem Äther ergibt mit oxalyl  
chlorid bei 0°C behandelt eine quantitative Ausbeute an  
5-benzyloxy-3-indol-glyoxylyl chlorid (III). Schmelzpunkt  
(lit.) 146-150°.

Ähnlich ergibt 5-methoxy indol (II) 5-methoxy-3-indol-  
glyoxylyl chlorid (IV).

5-benzyloxy- und 5-methoxy-3-indol-N, N-dibenzylglyoxyl  
amid (V und VI).

Das rohe Säure chlorid (III) ergibt, in kleinen Portionen  
zu Dibenzylamin in Äther hinzugefügt, eine 91% Ausbeute  
von 5-benzyloxy-3-indol-N, N-dibenzylglyoxylamid (V)  
Sp. 150-151°.

Ähnlich ergibt das Säure chlorid (IV) mit Dibenzylamin  
5-methoxy-3-indol-N, N-dibenzylglyoxylamid (VI).

5-benzyloxy- und 5-methoxy-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-indol  
hydrochlorid. (VII und VIII).

Wenn das Amid (V) in trockenem Benzol suspendiert wird, und zu Lithium aluminium hydrid in trockenem Äther hinzugegeben und unter Rückfluß gehalten wird, dann ergibt es das reduzierte Produkt, 5-benzyloxy-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-indol als Hydrochlorid in 92% Ausbeute (VII Sp. (lit.) 232-233°C.

Ähnlich gibt das Amid (VI) beim Behandeln mit Lithium aluminium hydrid 5-methoxy-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-indol (VIII) hydrochlorid (VIII).

Diese Hydrochloride können in die freien Basen umgewandelt werden oder als Hydrochloride im nächsten Schritt verwendet werden (Hydrierung).

5-hydroxy- und 5-methoxy-tryptamin hydrochloride (IX und X).

5-benzyloxy-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-indol hydrochlorid (VII) in Äthanol ergibt mit Palladium bei 35° hydriert 5-hydroxy-tryptamin hydrochlorid (IX) in 95% Ausbeute.

Ähnlich ergibt 5-methoxy-3-(2-dibenzylaminoäthyl)-indol hydrochlorid (VIII) 5-methoxy-tryptamin hydrochlorid (X).

~~to~~  
M

5-benzyloxy- und 5-methoxy-3-indol-glyoxalsäure amide (XV und XVI).

5-benzyloxy-3-indol-glyoxylyl chlorid (III) ergibt mit 23 % Ammoniaklösung 5-benzyloxy-3-indol-glyoxalsäure amid (V) in 91% Ausbeute.

Ähnlich ergibt 5-methoxy-3-indol-glyoxylyl chlorid (IV) unter ähnlichen Bedingungen 5-methoxy-3-indol-glyoxalsäureamid (XVI).

5-benzyloxy-3-indol glyoxalsäure amid (XV) und 5-methoxy-tryptamin hydrochloride (XVII) und (X).

5-benzyloxy-3-indol-glyoxalsäure-amid (XV) wird mit Lithium aluminium hydrid in trockenem Tetrahydrofuran reduziert und ergibt dabei 5-benzyloxy-tryptamin in 33% Ausbeute. Dieses wird mit Chlorwasserstoffgas zum Hydrochlorid umgesetzt (XVII).

Unter ähnlichen Bedingungen ergibt 5-methoxy-3-indol-glyoxalsäure-amid (XVI) 5-methoxy-tryptamin, das als Hydrochlorid isoliert wird (X), das früher auch auf andere Weise erhalten wurde.

1-phenyl-6-hydroxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XI),  
1-phenyl-6-methoxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XII) und  
1-phenyl-6-benzyloxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin  
(XVIII).

5-hydroxy-tryptamin (IX) hydrochlorid (IX) kondensiert  
mit Benzaldehyd bei 60° in Anwesenheit von 0.125 N Schwefelsäure zu 1-phenyl-6-hydroxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin hydrochlorid. Dieses ergibt bei 3 stündiger Behandlung mit Ammoniaklösung bei 40° die freie Base 1-phenyl-6-hydroxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XI) in 85,5% Ausbeute.

Ähnlich ergeben 5-methoxy-tryptamin hydrochlorid (X) und 5-benzyloxy-tryptamin hydrochlorid (XVII) 1-phenyl-6-methoxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XII) und 1-phenyl-6-benzyloxy- 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XVIII).

2-benzyl-5-hydroxy-tryptamin hydrochlorid (XIII) und 2-benzyl-5-methoxy-tryptamin hydrochlorid (XIV).

1-phenyl-6-hydroxy - 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XI) wird in Essigsäure mit 10% Palladium auf Kohlenstoff bei 80° und unter einem Wasserstoffdruck von 6 Atmosphären hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist.

Die freie Base erhält man durch Behandeln mit Ammoniaklösung. Diese (die freie Base) wird in Äther aufgenommen und mit Chlorwasserstoffgas zu 2-benzyl-5-hydroxy-tryptamin umgesetzt. (XIII).

Auf ähnliche Weise ergibt 1-phenyl-6-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XVIII) ebenfalls 2-benzyl-5-hydroxy-tryptamin hydrochlorid (XIII), wohingegen 1-phenyl-6-methoxy-3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (XII) 2-benzyl-5-methoxy-tryptamin hydrochlorid (XIV) ergibt.

Die substituierten Benzimidazole, das heißt, die Verbindungen der Formel B können nach folgenden Methoden dargestellt werden, in denen für das Benzimidazol als Beispiel 1-( $\beta$ -amino-äthyl)-2-benzyl-6-methoxybenzimidazol (und das entsprechende 5-methoxy Isomer) angenommen ist.

#### Beispiel II

4-methoxy-1,2-phenyldiamin wird mit Benzylcyanid in Anwesenheit von Säure kondensiert, wobei sich 2-benzyl-5(6)-methoxy-benzimidazol ergibt. Diese Verbindung wird

~~13~~  
14

mit 2-chloro-äthylamin aminalkyliert, in der Gegenwart von Natriumäthylat, wobei sich ein Gemenge aus 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-5- und 6-methoxy-benzimidazolen ergibt, welches getrennt wird, um das reine 1( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-6-methoxybenzimidazol zu liefern.

#### Beispiel III

4-methoxy-1,2-phenylendiamin wird mit Phenyllessigsäure in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure erwärmt um 2-benzyl-5(6)-methoxybenzimidazol zu liefern. Die Aminalkylierung mit 2-chloräthylamin zur Erlangung des Gemenges von 1-(3-aminoäthyl)-2-benzyl-5- und 6-methoxy-benzimidazolen wird ausgeführt wie in Beispiel II, woraus dann das gewünschte 6-methoxy-Isomer abgetrennt wird.

#### Beispiel IV

Das Zwischenprodukt 2-benzyl-5(6)-methoxybenzimidazol wird durch Erwärmen von 4-methoxy-1, 2-phenylendiamin mit Phenylacetimino-methyläther in Anwesenheit von Chlorwasserstoffsäure erhalten. Die Umsetzung zu dem Gemisch von 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-5- und 6-methoxybenzimidazolen wird mit 2-chloräthylamin wie in Beispiel II erreicht, und diese werden wie oben getrennt.



~~-14-~~  
15

#### Beispiel V

3-methoxyanilin (m-Anisidin) wird mit Phenylacetylchlorid alkyliert, um 3-methoxy-phenylacetanilid zu bilden. Die Nitrierung dieses Amids liefert 2-nitro-5-methoxy-phenylacetanilid, welches mit Zinn und Chlorwasserstoffsäure behandelt wird, um unter reduzierenden Bedingungen eine Cyclisierung zu erfahren, die zu 2-benzyl-5(6)-methoxybenzimidazolen führt. Aminoalkylierung zu einer Mischung von 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-5- und 6-methoxybenzimidazolen wird erreicht wie in Beispiel II und die beiden Isomere werden getrennt.

#### Beispiel VI

3-methoxy- $\alpha$ -phenylacetanilid (beschrieben in Beispiel V) wird in Gegenwart von Natriumäthylat mit 2-chloräthylamin N-alkyliert um N-(2-aminoäthyl)- $\alpha$ -3-methoxy- $\alpha$ -phenylacetanilid zu liefern. Diese Verbindung wird nitriert um 2-nitro-5-methoxy-N-( $\beta$ -aminoäthyl)- $\alpha$ -phenylacetanilid zu ergeben, welches durch reduzierenden Ringschluß mit Zinn und Chlorwasserstoffsäure 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-6-methoxybenzimidazol direkt liefert ohne eine Trennung vom 5-methoxy Isomer notwendig zu machen.

Beispiel VII

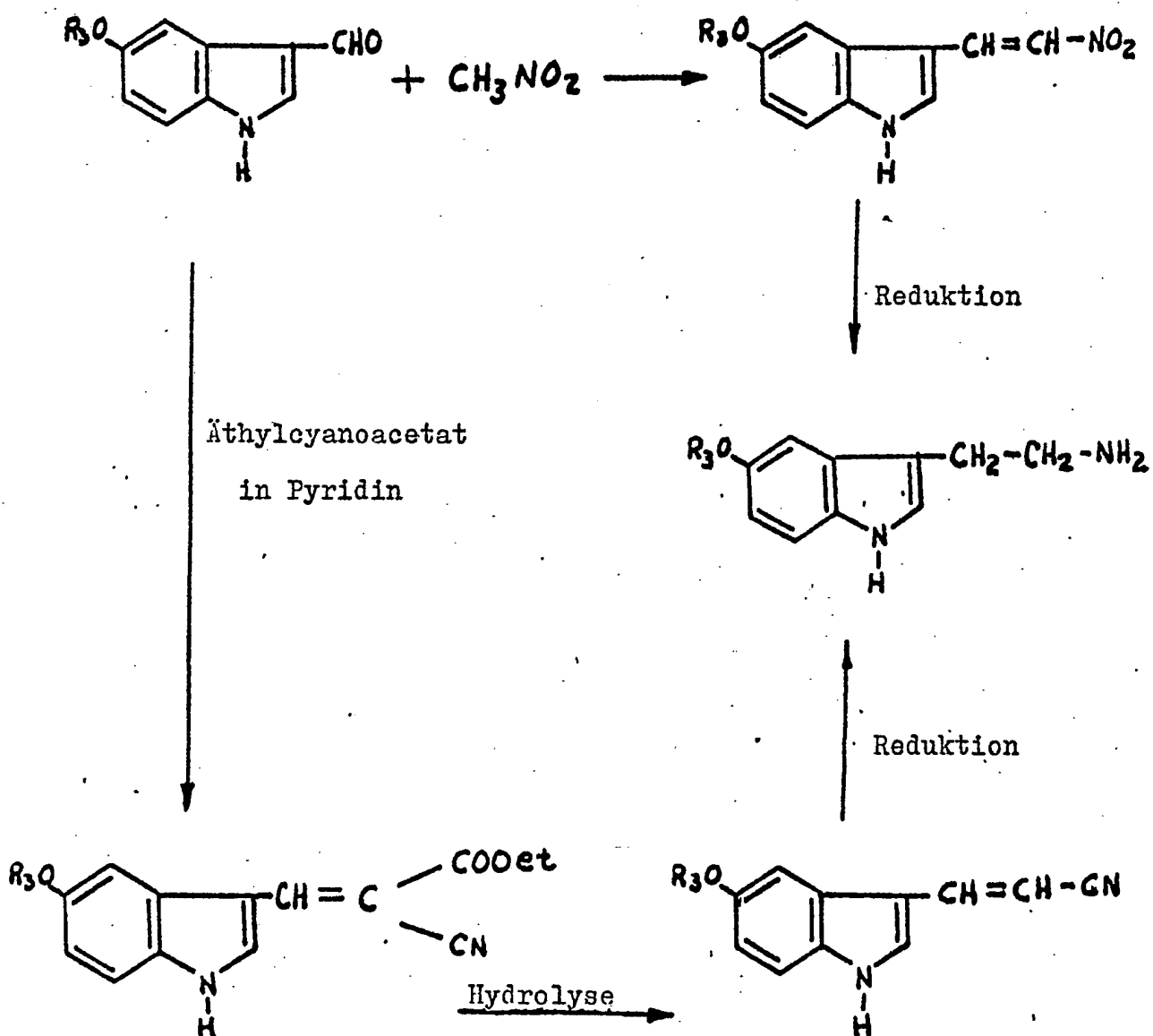
Im Unterschied zu der in Beispiel VI gezeigten Methode wird N-( $\beta$ -aminoäthyl)-3-methoxy- $\alpha$ -phenylacetanilid, (dargestellt aus der Reaktion von m-Anisidin und 2-chlor-äthylamin zur Gewinnung von N-( $\beta$ -aminoäthyl)-3-methoxy-anilin, und letzteres mit Phenylacetylchlorid kondensiert) nitriert um N-( $\beta$ -aminoäthyl)- $\alpha$ -nitro-3-methoxy- $\alpha$ -phenylacetanilid zu liefern, welches bei reduktivem Ringschluß mit Zinn und Chlorwasserstoffsäure 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-6-methoxybenzimidazol liefert.

Die Darstellung der substituierten Benzimidazole, in denen  $R_3$  etwas anderes als die Methylgruppe ist und/oder eines oder beide der  $R_1$  und  $R_2$  Alkylgruppen und/oder eines oder mehrere der X etwas anderes als Wasserstoff sind, liegt innerhalb der Fähigkeiten und Möglichkeiten einer Person, die in den Regeln der Kunst geschult ist, mit dem Wissen der Beispiele II bis VII.

Zusätzliche Verfahren zur Herstellung substituierter Tryptamine (Verbindungen der Formel A) sind unten in einer Weise ausgeführt, die für gewöhnlich einen geschulten (Chemo) Techniker dazu befähigt, die angegebenen substituierten Tryptamine herzustellen. Für die Zwecke der folgenden Beispiele können  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$

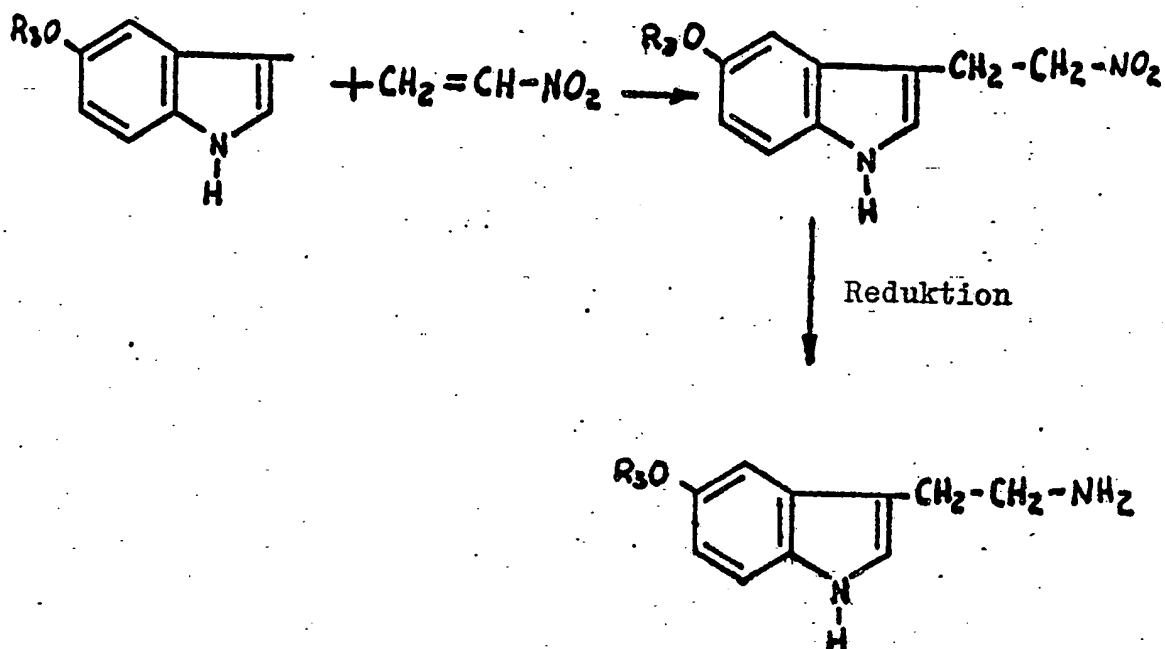
H oder eine niedrigere Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, sein. Ausgangsmaterial sind typische käufliche Substanzen, oder nach wohlbekannten Methoden herzustellende, oder nach Methoden, die hier gezeigt werden.

Beispiel VIII

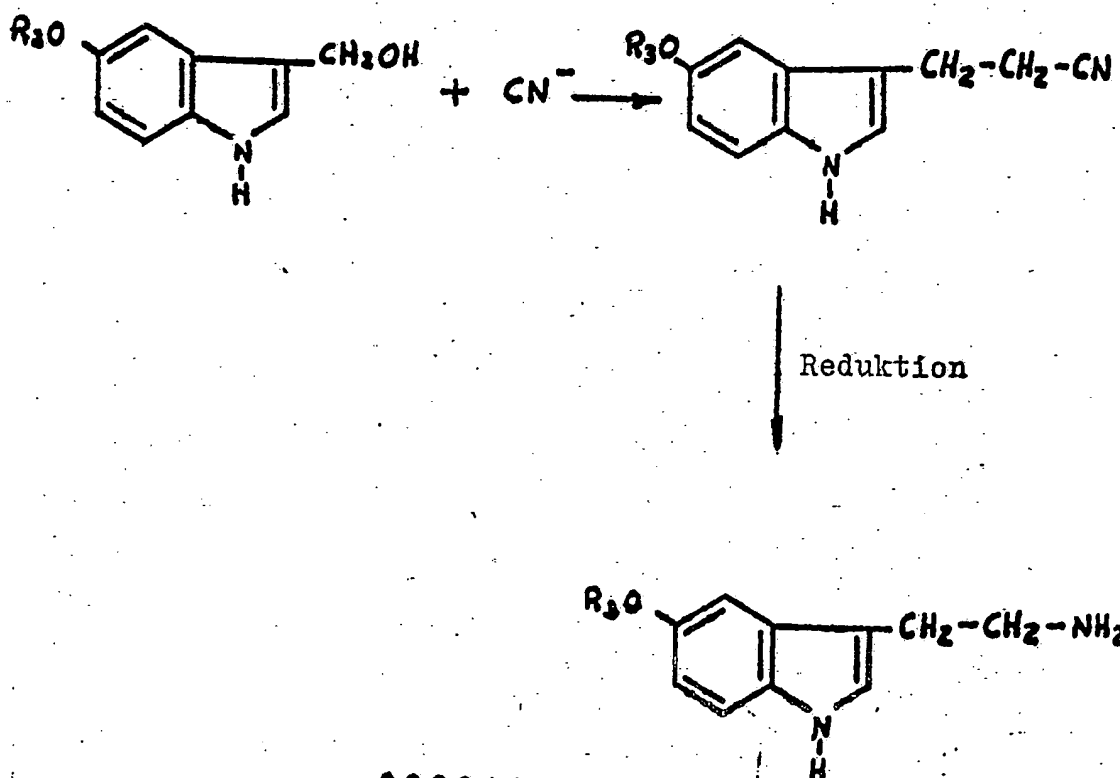


~~17~~  
Beispiel IX

2315989



Beispiel X

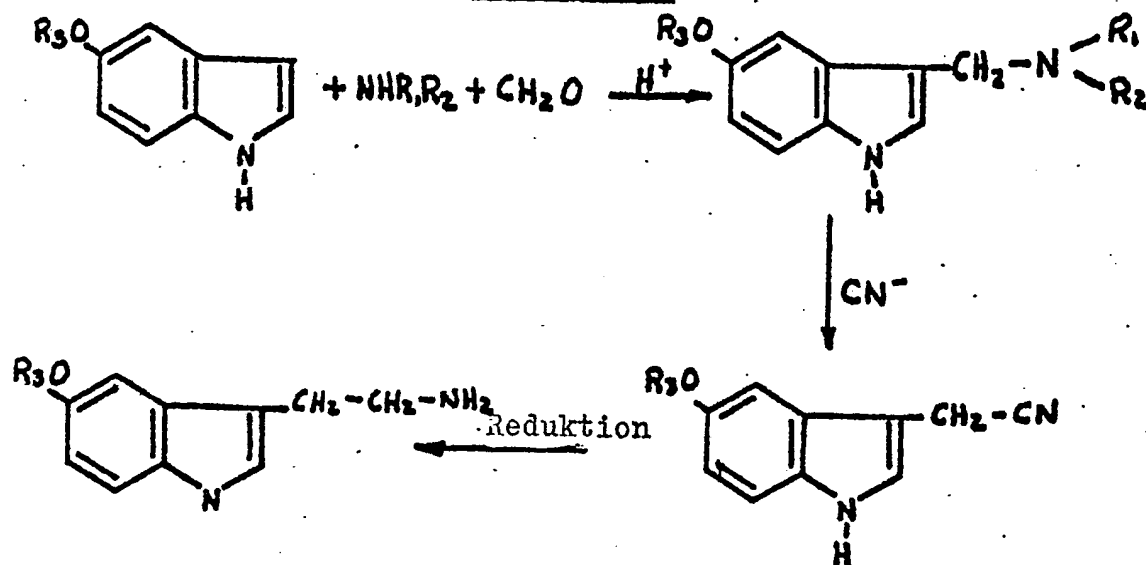


309840/1201

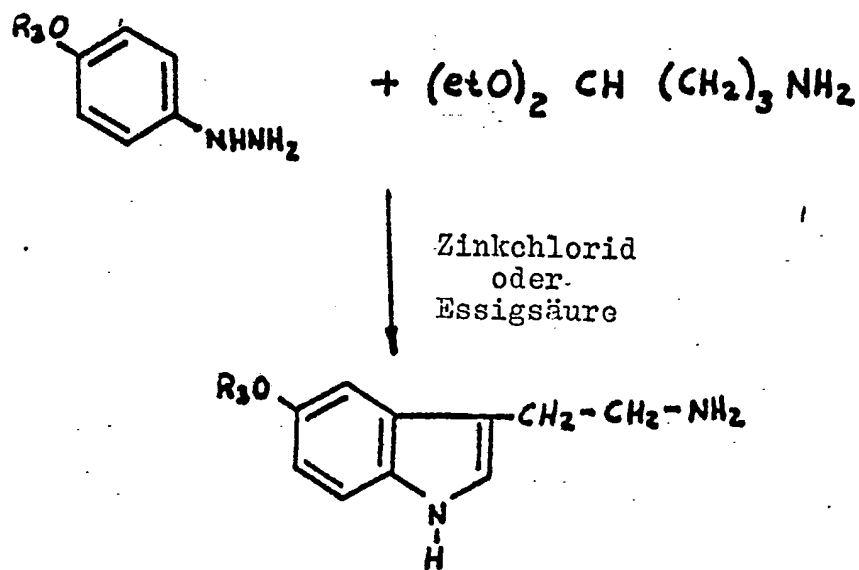
~~-18-~~  
15

2315989

Beispiel XI



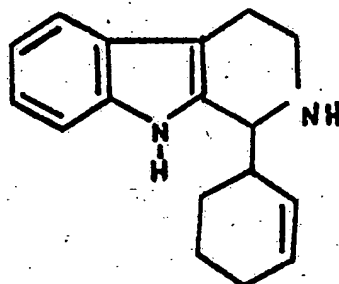
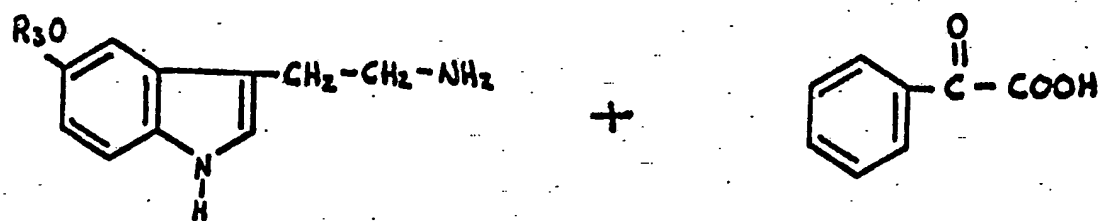
Beispiel XII



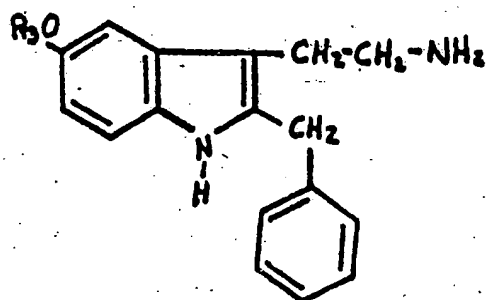
-19-  
20

2315989

Beispiel XIII



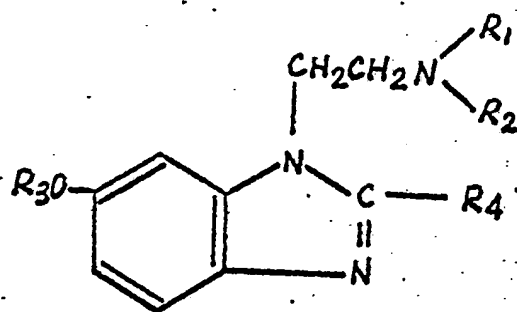
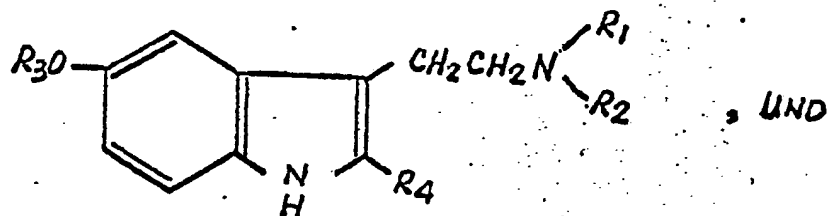
Reduktion



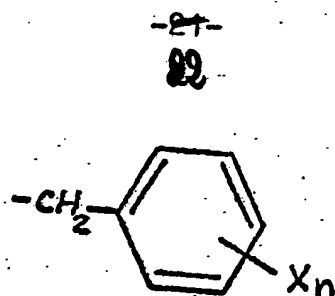
309840/1201

Patentansprüche

1.) Verbindungen, die eine Strukturformel haben, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus



besteht, wobei jedes der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome enthält, besteht; und wobei  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel



besteht, wobei  $n$  für die Zahlen von 0-5 steht und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome enthält, und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder verschieden sein können.

2.) Die Säureadditionssalze der Verbindungen aus Anspruch 1.

3.) Die Verbindungen aus Anspruch 1, wobei jedes der  $R_1$  und  $R_2$  aus der Gruppe, die aus H und niedrigeren Alkylgruppen, die 1-3 Kohlenstoffatome haben, besteht, ausgewählt wird, und wobei  $R_3$  aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus -H und  $-CH_3$  besteht.

4.) Die Verbindungen aus Anspruch 3, wobei  $n$  gleich 0 ist.

5.) Die Chlorwasserstoffadditionssalze (Hydrochloride) der Verbindungen aus Anspruch 4.



6.) Die Verbindungen aus Anspruch 3, wobei n gleich 1 ist und X aus der Gruppe gewählt ist, die aus Alkyl und Alkoxygruppen, die 1-2 Kohlenstoffatome haben, besteht.

7.) Die Verbindungen aus Anspruch 5, wobei  $R_1$  und  $R_2$  H sind.

8.) 2-benzyl-5-hydroxy tryptamin.

9.) Säureadditionssalze der Verbindung aus Anspruch 8.

10.) 2-benzyl-5-methoxy tryptamin.

11.) Säureadditionssalze der Verbindung aus Anspruch 10.

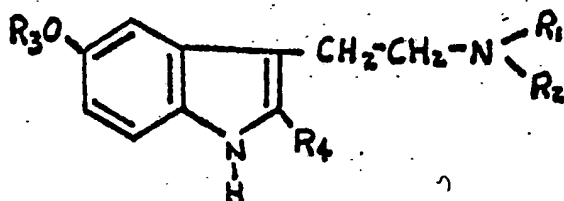
12.) 1-(2-aminoäthyl)-2-benzyl-6-methoxybenzimidazol.

13.) Säureadditionssalze der Verbindung aus Anspruch 12.

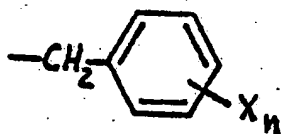
14.) 1-(2-aminoäthyl)-2-benzyl-5-methoxybenzimidazol.

15.) Säureadditionssalze der Verbindung aus Anspruch 14.

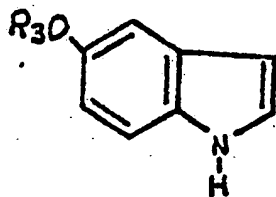
16.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryp-  
tamin-Verbindungen der Strukturformel



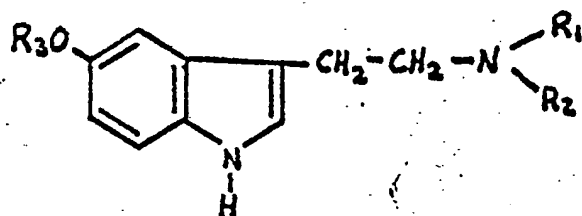
wobei jedes der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht und  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel



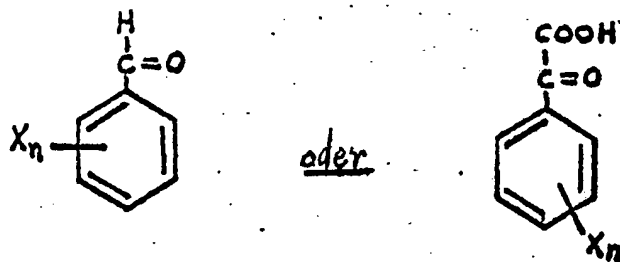
besteht, wobei  $n$  0-5 ist, und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxygruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder unterschiedlich sind, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung mit der Formel



in der  $R_3$  wie oben definiert ist, mit Oxalsäurehalogenid (Oxalylhalogenid) zur Reaktion gebracht wird, um das 3-Glyoxylhalogenderivat davon zu bilden, wonach das 3-Glyoxylhalogenderivat zu dem entsprechenden Amin oder substituiertem Amin umgesetzt wird, das die Formel



hat, wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  wie oben definiert sind und letztere Verbindung wahlweise mit einer Verbindung kondensiert wird, die eine der Formeln



hat, in denen X und n oben definiert sind, und das resultierende 1,2,3,4-tetrahydro-carbolin reduziert wird, um die substituierte Tryptaminverbindung zu bilden.

17.) Verfahren nach Anspruch 16, wobei das 3-Glyoxylhalogenderivat zuerst zum Amid umgesetzt wird und dann zum Amin reduziert wird.

18.) Verfahren nach Anspruch 17, wobei das 3-Glyoxyl-halogenderivat das 3-Glyoxylchlorid ist.

19.) Verfahren nach Anspruch 16, wobei jedes der  $R_1$  und  $R_2$  aus der Gruppe gewählt wird, die aus H und niedrigeren Alkylgruppen, die 1-3 Kohlenstoffatome haben, besteht, und  $R_3$  aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus -H und  $-CH_3$  besteht.

20.) Verfahren nach Anspruch 19, wobei n gleich 0 ist.

21.) Verfahren nach Anspruch 19, wobei n gleich 1 ist, und X aus der Gruppe gewählt ist, die aus Alkyl und Alkoxygruppen besteht, die 1-2 Kohlenstoffatome haben.

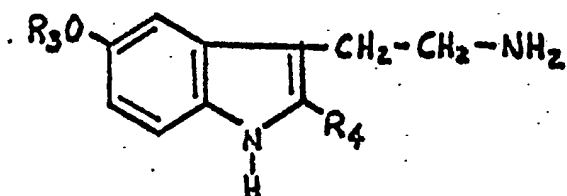
22.) Verfahren nach Anspruch 20, wobei  $R_1$  und  $R_2$  H sind.

23.) Verfahren nach Anspruch 16, wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  H sind und  $R_4$  Benzyl ist.

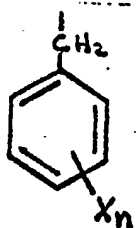
24.) Verfahren nach Anspruch 16, wobei  $R_1$  und  $R_2$  und H sind,  $R_3$  Methyl und  $R_4$  Benzyl ist.



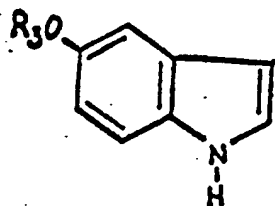
25.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryp-  
minverbindungen der Strukturformel



haben, wobei  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H  
und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa  
8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und wobei  $R_4$  aus der  
Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe  
der Formel

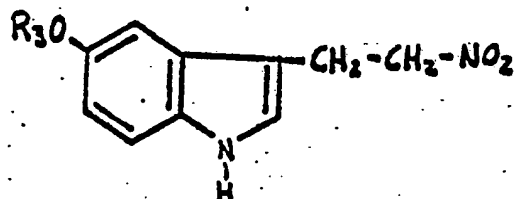


besteht, wobei  $n$  0-5 ist und  $X$  aus der Gruppe gewählt  
ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis  
etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxy-  
gruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und  
Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder unterschiedlich  
sein können und die pharmakologisch brauchbaren Salze  
davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der  
Formel



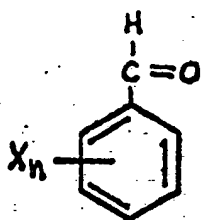
wobei  $R_3$  wie oben definiert

ist, mit  $\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$  zur Reaktion gebracht wird, um die Verbindung

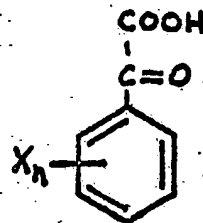


zu bilden, welche reduziert

wird, um das entsprechende Amin zu bilden, letztere Verbindung wahlweise mit einer Verbindung kondensiert wird, die eine der Formeln



oder



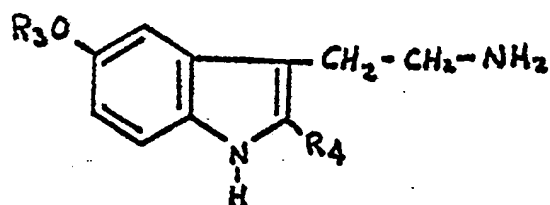
hat, wobei X und n wie oben definiert sind, und das resultierende 1,2,3,4-Tetrahydro-carbolin reduziert wird, um das substituierte Tryptamin zu ergeben.

26.) Verfahren nach Anspruch 25, wobei  $\text{R}_4$  Benzyl ist.

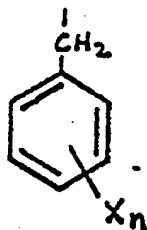
27.) Verfahren nach Anspruch 26, wobei  $\text{R}_3$  H ist.

28.) Verfahren nach Anspruch 26, wobei  $\text{R}_3$  Methyl ist.

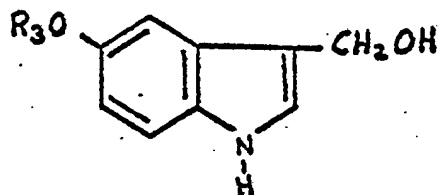
29.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryptamine  
der Strukturformel



wobei  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und wobei  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel



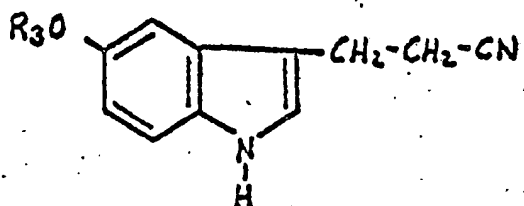
besteht, wobei  $n$  0-5 ist, und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxygruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder unterschiedlich sein können, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



, in der  $R_3$  wie oben definiert ist,

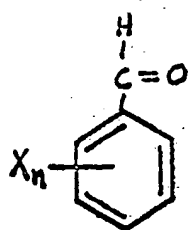
~~-29-~~  
30

mit  $\text{CN}^-$  zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel

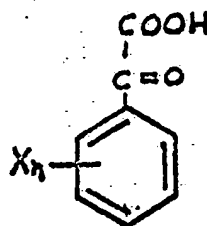


zu bilden, welche

zum entsprechenden Amin reduziert wird und wahlweise mit einer Verbindung, die eine der Formeln



oder



hat, wobei X und n wie oben definiert sind, kondensiert wird, und in dem das resultierende 1,2,3,4-tetrahydrocarbolin reduziert wird, um das substituierte Tryptamin zu bilden.

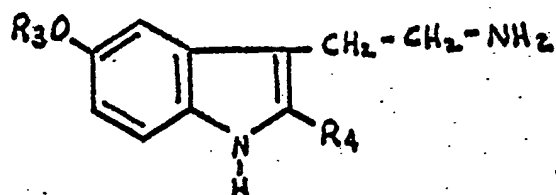
30.) Verfahren nach Anspruch 29, wobei  $R_4$  Benzyl ist.

31.) Verfahren nach Anspruch 30, wobei  $R_3$  gleich H ist.

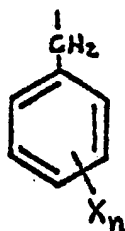


32.) Verfahren nach Anspruch 30, wobei  $R_3$  Methyl ist.

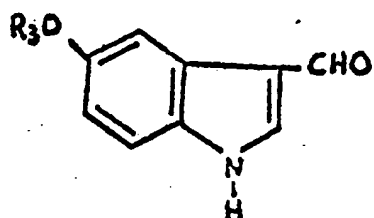
33.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryptamine der Strukturformel



wobei  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel



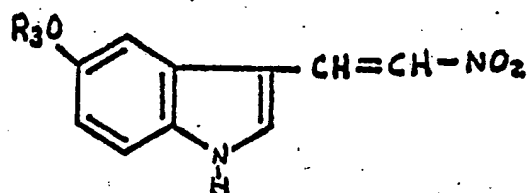
besteht, wobei  $n$  0-5 ist, und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder verschieden sein können, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



,wobei  $R_3$  wie oben definiert ist,

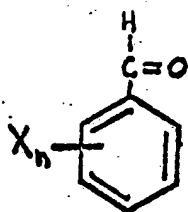
~~34~~  
34

mit  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel

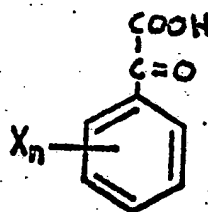


zu bilden, die

dann zu dem entsprechenden Amin umgesetzt wird, wonach letztere Verbindung wahlweise mit einer Verbindung einer der Formeln



oder



kondensiert wird, wobei X und n wie oben definiert sind, und das resultierende 1,2,3,4-tetrahydro-carbolin zum substituierten Tryptamin reduziert wird.

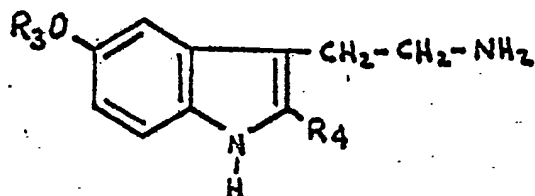
34.) Verfahren nach Anspruch 33, wobei  $\text{R}_4$  Benzyl ist.

35.) Verfahren nach Anspruch 34, wobei  $\text{R}_3$  gleich H ist.

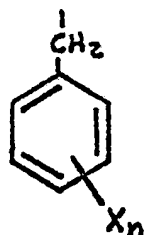
36.) Verfahren nach Anspruch 34, wobei  $\text{R}_3$  Methyl ist.

~~32~~  
33

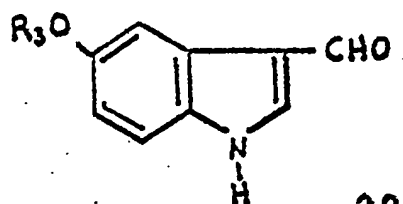
37.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryptamine, die die Strukturformel



haben, wobei  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und wobei  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel

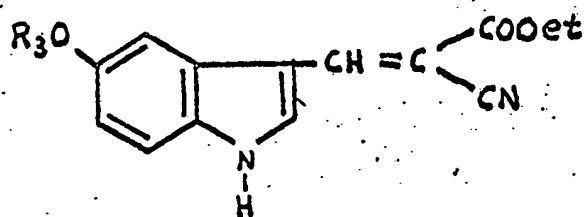


besteht, wobei  $n$  0-5 ist, und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxygruppe, die 1 bis etwa 3 Kohlenstoffatome hat, und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder verschieden sein können, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel

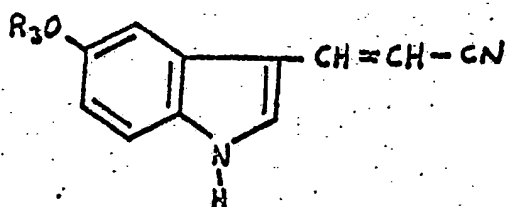


, wobei  $R_3$  wie oben definiert

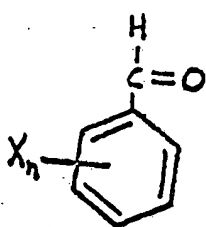
mit Äthylcyanoacetat in Pyridin zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel



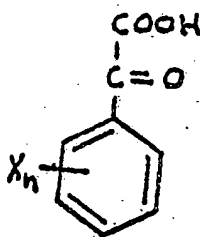
zu bilden, welche hydrolysiert wird, um eine Verbindung der Formel



zu bilden, welche zum entsprechenden Amin reduziert wird, die letztere Verbindung wahlweise mit einer Verbindung, die eine der Formeln



oder



kondensiert wird, wobei X und n wie oben definiert sind, und daß das resultierende 1,2,3,4-tetrahydro-carbolin reduziert wird, um das substituierte Tryptamin zu bilden.

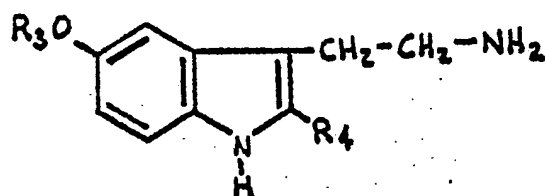
~~34~~  
35

38.) Verfahren nach Anspruch 37, wobei  $R_4$  Benzyl ist.

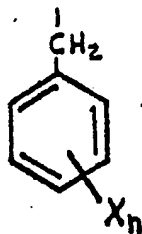
39.) Verfahren nach Anspruch 38, wobei  $R_3$  H ist.

40.) Verfahren nach Anspruch 38, wobei  $R_3$  Methyl ist.

41.) Verfahren zur Herstellung substituierter Tryptamine der Strukturformel

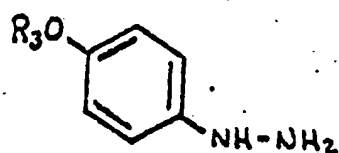


wobei  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und wobei  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel



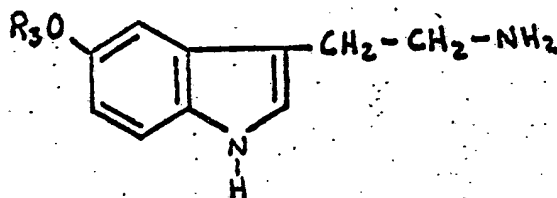
besteht, wobei n 0-5 ist, und X aus der Gruppe gewählt ist, die aus H, einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxygruppe,

die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und Halogen besteht, wobei alle X gleich oder verschieden sein können, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel

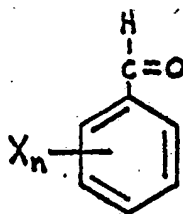


, wobei  $R_3$  wie oben definiert ist,

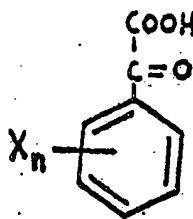
in Gegenwart von Zinkchlorid oder Essigsäure mit  $(\text{etO})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung der Formel



zu bilden, daß letztere wahlweise mit einer Verbindung, die eine der Formeln



oder



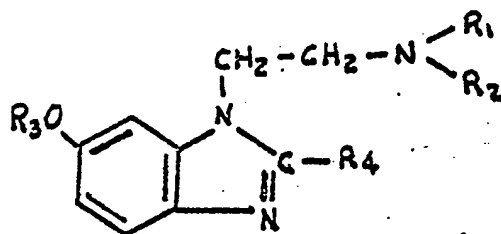
kondensiert wird, wobei X und n wie oben definiert sind und daß das resultierende 1,2,3,4-tetrahydro-carbolin reduziert wird, um das substituierte Tryptamin zu bilden.

42.) Verfahren nach Anspruch 41, wobei  $R_4$  Benzyl ist.

43.) Verfahren nach Anspruch 42, wobei  $R_3$  gleich H ist.

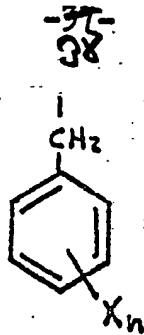
44.) Verfahren nach Anspruch 42, wobei  $R_3$  Methyl ist.

45.) Verfahren zur Herstellung substituierter Benzimidazole der Strukturformel

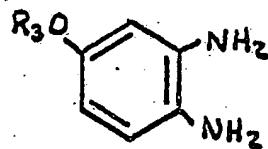


wobei jedes der  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, besteht, und wobei  $R_4$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus H und einer Benzylgruppe der Formel

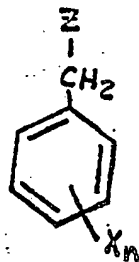
2315989



besteht, wobei  $n$  0-5 ist und  $X$  aus der Gruppe gewählt ist, die aus  $H$ , einer niedrigeren Alkylgruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, einer niedrigeren Alkoxygruppe, die 1 bis etwa 8 Kohlenstoffatome hat, und Halogen besteht, wobei alle  $X$  gleich oder unterschiedlich sein können, und der pharmakologisch brauchbaren Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel



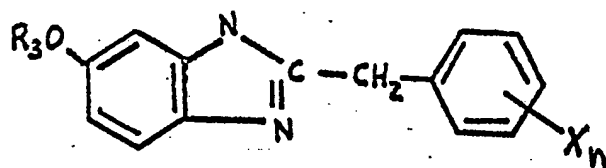
wobei  $R_3$  wie oben definiert ist, mit einer Verbindung der Formel



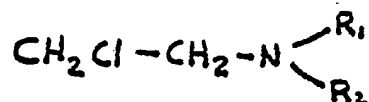
309840/1201



wobei X und n wie oben definiert sind und Z -CN oder -COOH, oder ein Imino-methyläther ist, zur Reaktion gebracht wird, um eine Verbindung mit der Formel



zu bilden, die dann mit einer Verbindung der Formel



wobei  $R_1$  und  $R_2$  wie oben definiert sind,

zur Reaktion gebracht wird, um die substituierten Benzimidazole zu bilden.

46.) Verfahren nach Anspruch 45, wobei das Gemisch aus 5- und 6-alkoxy substituierten Benzimidazolen getrennt wird.

47.) Verfahren nach Anspruch 46, wobei  $R_1$  und  $R_2$  Äthyl sind,  $n = 0$  ist und  $R_3$  Methyl ist.

48.) Verfahren zur Herstellung von 1-( $\beta$ -aminoäthyl)-2-benzyl-5- und -6-methoxybenzimidazol, das die Kondensation von 4-methoxy-1,2-phenylendiamin mit einer Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Benzylcyanid, Phenylelessigsäure und Phenylacetimino-methyläther besteht, umfaßt, um ein Gemisch aus 2-benzyl-5- und 2-benzyl-6-methoxybenzimidazolen zu ergeben, welches in seine 5- und 6- substituierten Benzimidazolbestandteile zerlegt wird.